

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

N° 70

ANNÉE 1921-1922

TRAITEMENT
DE LA TUBERCULOSE DU LARYNX

PAR LES INJECTIONS INTRA-VEINEUSES SOUS-CUTANÉES ET
INTRA-LARYNGÉES DE SULFATES DE TERRES CÉRIQUES

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et Soutenue publiquement le Vendredi 23 Décembre 1921.

par

Robert-Isidore-Louis-Gabriel DURAND

Médecin de 3^e Classe de la Marine

Décoré de la Croix de Guerre

Né le 7 Mai 1896 à Montreuil-Bellay (Maine-et-Loire)

Examineurs de la Thèse

MM. MOURE, professeur.	Président
BERGONIE, professeur	Juges
RICHOU, agrégé.	
CREYX, agrégé	

Le candidat répondra aux diverses questions qui lui seront faites sur
l'enseignement médical

BORDEAUX
IMPRIMERIE SAMIE FILS FRERES

48, Rue du Pas-Saint-Georges, 48

1921

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

N° 70

ANNÉE 1921-1922

TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE DU LARYNX

PAR LES INJECTIONS INTRA-VEINEUSES SOUS-CUTANÉES ET
INTRA-LARYNGÉES DE SULFATES DE TERRES CÉRIQUES

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et Soutenue publiquement le Vendredi 23 Décembre 1921.

par

Robert-Isidore-Louis-Gabriel **DURAND**

Médecin de 3^e Classe de la Marine

Décoré de la Croix de Guerre

Né le 7 Mai 1896 à Montreuil-Bellay (Maine-et-Loire)



Examineurs de la Thèse

MM. MOURE, professeur.	Président
BERGONIÉ, professeur	Juges
RICHOU, agrégé.	
CREYX, agrégé	

Le candidat répondra aux diverses questions qui lui seront faites sur
l'enseignement médical

BORDEAUX
IMPRIMERIE SAMIE FILS FRERES

48, Rue du Pas-Saint-Georges, 48

1921

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

M. SIGALAS..... Doyen.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. LANELONGUE, BADAL, JOLYET, PITRES, GUILLAUD.

PROFESSEURS

MM.		MM.
Clinique interne.....	ARNOZAN.	Zoologie et parasitolog. MANDOUL.
	CASSAET.	Médecine expérimentale FERRE.
Clinique externe.....	CHAVANNAZ.	Cliniq. ophtalmologique. LAGRANGE.
	VILLAR.	Clinique chirurgicale in- fantile orthopédie.... DENUCE.
Pathologie et thérapeuti- que générales.....	CRUCHET.	Clinique gynécologique.. BEGOUIN.
Cliniq. d'accouchements.	RIVIERE.	Clinique médicale des maladies des enfants. MOUSSOUS.
Anatomie pathologique..	SABRAZES.	Chimie biologique..... DENIGES.
Anatomie	PICQUE	Physique pharmaceutiq. SIGALAS.
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUILH.	Pathologie exotique.... LE DANTEC.
Physiologie	PACHON.	Clinique des malad.cutá- nées et syphilitiques.. W. DUBREUILH.
Hygiène	AUCHE.	Clinique des maladies des voies urinaires... POUSSON.
Médecine légale.....	VERGER.	Clinique psychiatrique.. ABADIE.
Physique biolog. et Cli- niq. d'électric. médic.	BERGONIE.	Clinique d'Oto-Rhino- Laryngologie MOURE.
Chimie	CHELLE.	Toxicologie BARTHE.
Botanique et matière médicale	BEILLE.	
Pharmacie	DUPOUY.	M. PRINCETEAU.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.		MM.
Anatom. et embryologie.	N... N...		(DUPERIE.
Histologie	LACOSTE (chargé)	Médecine générale.....	CREYX.
Physiologie	DELAUNAY.		N...
Parasitologie et sciences	R. SIGALAS (chargé)	Maladies mentales.....	PERRENS.
naturelles	N...	Médecine légale.....	LANDE.
Physiq. biolog. et médic.	RECHOU.		GUYOT.
Chimie biolog. et médic.	N...	Chirurgie générale.....	ROCHER.
Anatomie pathologique..	MURATET.		DUVERGEY.
	(PETGES.		PAPIN.
Médecine générale.....	CARLES (J.).	Obstétrique	PERY.
	MAURIAC.		FAUGERE.
	LEURET.	Ophtalmologie	TEULIERES.
		Pharmacie	LABAT.
			N...

CHARGÉS DE COURS

	MM.
Cours de Clinique dentaire.....	CAVALIE.
Cours complémentaire de Thérapeutique et Pharmacologie....	CARLES.
Cours complémentaire de Médecine opératoire.....	VENOT.
Cours complémentaire d'Accouchements	PERY.
Cours complémentaire d'Ophtalmologie	CABANNES.
Cours complémentaire de Puériculture	ANDERODIAS.
Cours complémentaire de Climatologie et Hydrologie médicale	SELLIER.
Cours complémentaire de démonstrations et préparat. pharmac.	LABAT.
Cours complémentaire de Pathologie externe.....	MAURIAC.
Cours complémentaire de Pathologie interne.....	GUYOT.
Cours complémentaire de Vénérologie.....	PETGES.
Cours complémentaire d'orthopédie chez l'adulte pour les	
accidents du travail, les mutilés de guerre et les infirmes..	ROCHER.
Cours complémentaire annexe de prothèse et rééducation pro-	
fessionnelle	GOURDON.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE VENEREE DE MA MERE

dont le souvenir chéri sera toujours
vivant en moi.

A MON PERE

dont la vie toute de travail et d'abnégation
sera pour moi un exemple précieux
que je m'efforcerai de suivre.

A MON GRAND-ONCLE FORGET

Faible témoignage de ma grande reconnaissance
pour la tendre sollicitude
dont il a entouré mes premières années
et pour l'affection toute paternelle qu'il
me porte.

A MA FAMILLE

A MES CAMARADES TOMBES AU CHAMP D'HONNEUR

A MES AMIS

A MONSIEUR LE DOCTEUR BELLOT
MÉDECIN GÉNÉRAL DE 1^{re} CLASSE DE LA MARINE
DIRECTEUR DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ
DE LA MARINE ET DES COLONIES
COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

A MES MAÎTRES DE LA FACULTE ET DE LA MARINE

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR MOURE
PROFESSEUR DE CLINIQUE D'OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE BORDEAUX
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Hommage de profonde gratitude au
Maître dont l'enseignement si clair et si
imagé a vivement frappé notre esprit et
dont le dévouement professionnel a tou-
ché notre cœur.

Traitement de la tuberculose du larynx

par les injections intra-veineuses sous-cutanées et
intra-laryngées de sulfates de terres cériques

INTRODUCTION

Au cours de ces dernières années de nombreuses communications ont appelé l'attention du public médical sur le traitement de la tuberculose par les sels de terres rares.

Les premières observations recueillies par MM. Grenet et Drouin et publiées dans les thèses de Bléton et Guérquin (Paris 1920), ont révélé leurs propriétés thérapeutiques et ont permis de fonder sur eux de sérieuses espérances.

Le 9 mars 1920, dans un rapport à l'Académie de médecine, le professeur Achard signalait plusieurs cas d'adénites bacillaires fistulisées, de lupus érythémateux et même tuberculeux, guéris par les sels du groupe cérique. Il notait en outre quelques améliorations de tuberculoses pulmonaires chroniques.

Nous avons suivi avec intérêt ces premiers essais qui ont consacré la valeur thérapeutique des terres rares dans les tuberculoses cutanées et dans certaines formes de tuberculose pulmonaire et nous avons pensé qu'il y avait lieu de chercher à étendre encore le champ de leurs indications.

Nous avons choisi pour nos expérimentations l'oto-rhino-laryngologie, qui est un des domaines de prédilection de la tuberculose et nous avons limité nos études au traitement des laryngites tuberculeuses. Nous avons essayé d'améliorer la thérapeutique trop souvent inefficace et décevante de cette redoutable affection par l'emploi prudent et discret des sels de terres rares et nous avons apporté à l'accomplissement de cette tâche toute notre activité et tout notre cœur.

Qu'il nous soit permis, à cette occasion d'adresser nos remerciements à M. le Docteur G. Portmann, chef de clinique d'oto-rhino-laryngologie à la Faculté, qui nous a inspiré cette thèse et qui nous a si affectueusement conseillé et encouragé pendant son élaboration. A maintes reprises nous avons fait appel à sa haute compétence professionnelle, et nous avons toujours trouvé en lui la plus grande bienveillance et la cordialité la plus parfaite.

Dans une étude rapidement esquissée nous avons fait l'histoire des terres rares, et nous avons énuméré les principaux fractionnements qu'elles ont subis depuis leur origine. Ensuite nous avons rappelé les nombreuses expériences qui ont mis en évidence les propriétés biologiques des terres rares, en particulier celles du groupe cérique, et qui ont amené MM. Grenet et Drouin à introduire les sels de ce groupe en thérapeutique humaine.

Dans la seconde partie de notre travail nous avons décrit la technique adoptée et suivie par nous dans le traitement des laryngites tuberculeuses, puis nous avons résumé et interprété les observations qui ont servi de base à nos conclusions.



CHAPITRE PREMIER

Histoire des Terres rares Leurs propriétés biologique

Les terres rares sont connues depuis la découverte de la cériote par Cronstedt en 1751; on leur a donné ce nom pour les différencier des terres communes, beaucoup plus abondamment répandues dans la nature. Leur présence avait d'abord été signalée en Suède, à Bastnaës et à Ytterby, et en Norvège, à Brewig. Les espèces y étaient variées, mais se trouvaient disséminées en faible quantité dans des roches compactes qui en rendaient l'extraction difficile. Actuellement les principaux centres d'extraction sont ceux de la Caroline du Nord, du Brésil, du Texas et de la Tasmanie.

La première classification des terres rares a été basée sur leur atomicité et sur la solubilité de leurs sels. En 1803 Klaproth en Allemagne, Berzélius et Hisinger en Suède, réussirent à extraire de la cériote de Cronstedt l'oxyde de cérium impur qui avec la gadolinite découverte en 1794 par Gadolin dans un minerai d'Ytterby (Suède) constitua d'abord la seule variété de terres rares.

Mosander, dans des travaux remarquables (1840-1844), montra que l'oxyde de cérium de Klaproth pouvait être divisé en :

.*Cérium vrai* (du nom de la planète Cérès, découverte à la même époque).

Lanthane dérivé du grec *λανθανειν* se cacher parce qu'il est difficilement isolable.

Didyme (du grec *διδυμοι* jumeaux), parce qu'il ressemble beaucoup au lanthane.

Enfin Auer von Welsbach (1885) retira du didyme le *néodyme aux sels roses* et le *pravesdyme aux sels verts*.

Avec les progrès de la chimie et de la physique, avec le concours du spectroscope en particulier, les terres rares subirent de nouveaux fractionnements qui furent poussés jusqu'à l'exagération. La révision en a été faite par le professeur Urbain de Bordeaux.

A l'heure actuelle les sels de terres rares, au nombre de quinze environ, sont répartis en quatre groupes :

Le *groupe cérique*, qui comprend le cérium, le lanthane, le praseodyme, le néodyme, le samarium de Delafontaine extrait de la Samarskite; l'euporium de Demarçay dont les sels ressemblent aux sels de bismuth et le gadolinium.

Le *groupe terbique* avec le terbium aux sels jaunes, le dysprosium (difficile à obtenir) et le néo-holmium.

Le *groupe ytterbique* avec l'yttrium, le néo-erbium, le lutecium et le néo-ytterbium.

Le *thorium*, extrait en 1828 de la thorite d'Emark qui à haute température possède un pouvoir émissif lumineux considérable et qui forme la majeure partie du manchon incandescent Auer.

En 1878, après de longues et minutieuses recherches, Cossa affirmait que certains métaux cériques tels que le lanthane, le cérium et le didyme, se retrouvaient chez les êtres organisés. Il obtint trois centigrammes d'oxalates de ces métaux par kilogramme de cendres d'os lavé et deux centigrammes par kilo de marbre de Carrare. Ses recherches portèrent aussi sur plusieurs échantillons de phosphorites, d'ostéolithes et de coprolithes, qui tous renfermaient au moins des traces de terres rares.

Job, en 1902, remarqua qu'une solution cérique incolore mise en présence du glucose virait au rouge si on l'agitait à l'air et il en conclut à la propriété de l'oxyde de cérium de fixer l'oxygène de l'air et d'oxyder le glucose en passant à l'état de peroxyde de

cérium. Par analogie, il est permis de penser que les sels cérïques introduits dans l'organisme favorisent les oxydations intracellulaires, augmentent les échanges et accélèrent la nutrition.

Les sels de terres rares furent successivement employés en chimie comme catalyseurs et dans l'industrie de l'éclairage, où le thorium, comme nous l'avons dit plus haut, doué d'un pouvoir émissif lumineux intense, fut appliqué à l'incandescence par le gaz.

Le thorium possède en outre des propriétés radio-actives, ainsi que l'a démontré S. Curié en 1898 dans son étude sur « les rayons émis par les composés de l'uranium et du thorium ». On le connaît aujourd'hui sous le nom de thorium X ou mésothorium dans le traitement des tumeurs malignes et de certaines affections rhumatismales.

Avec les travaux de A. Frouin et de M. S. Ledebt, nous pénétrons dans le domaine de la biologie pure. En 1912, ces auteurs communiquèrent à la Société de biologie que toutes les solutions de sels de terres rares, en particulier le sulfate de lanthane, sont agglutinants à des degrés divers vis-à-vis de toutes les espèces globulaires, qu'ils ont une action anti-hémolytique vis-à-vis des sérums préparés en détruisant leurs hémolysines tandis qu'ils n'agissent pas sur les hémolysines naturelles.

L'année suivante, étudiant l'action anti-coagulante des sels de terres rares sur le sang du lapin, A. Frouin et V. Menier observèrent que ces sels, le thorium excepté, rendaient le sang complètement et indéfiniment incoagulable in vitro à la dose de 2 gr. par litre. Ils ne purent confirmer l'analogie maintes fois signalée entre la coagulation du sang et la coagulation du lait; bien plus, ils constatèrent que les sels de terres rares accélèrent la coagulation du lait et précipitaient la caséine à la dose de 3 à 5 gr. par litre.

CHAPITRE II

Action antiseptique des sels de terres rares

A. Frouin et S. Ledebt recherchèrent en 1912 l'influence des sels de terres rares sur le développement des cultures microbiennes. Il résulta de leurs premières expériences que les sels du groupe cérique et le sulfate de thorium ajoutés au milieu de culture du bacille pyocyanique à la place de la magnésie, s'opposent au développement de ce microbe à la dose de 1 gr. par litre, tandis qu'à une dose inférieure ils le favorisent et déterminent l'apparition des pigments caractéristiques du bacille.

Dans une note, la même année, A. Frouin signala que les divers sels de terres rares ne peuvent remplacer les sels de magnésie dans les cultures du bacille tuberculeux et de *l'espergillus niger* ainsi qu'il était parvenu à l'obtenir avec les cultures du bacille pyocyanique. Il rapporta également que les sels de lanthane à 1.5 pour 1000 permettent le développement homogène du bacillus subtilis sans la formation du voile qui normalement pousse sur la culture alors que les autres sels cériques ne modifient ni le développement du bacille ni les caractères de sa culture.

Dans un compte rendu à l'Académie des sciences, le 10 août 1914, A. Frouin et D. Roudsky signalent l'action bactéricide et antitoxique des sels de lanthane et de thorium sur le vibrion cholérique et leur action thérapeutique dans le choléra expérimental. La même année Simonini (de Vienne), semblant ignorer les tra-

vaux de A. Frouin et G. Ledebt, reprend les expériences de ces deux savants, et remarque que des bacilles cultivés en milieu gélosé additionné de nitrate de thorium à 2 %, subissent des modifications morphologiques et présentent une diminution de leurs affinités tinctoriales. En 1917 Fenestre et P. Gérard étudient l'action thérapeutique du sulfate de thorium dans les infections intestinales et en particulier dans les fièvres typhoïdes.

A. Moussali, en 1919, montra l'action antiseptique, antitoxique et agglutinante des sels de lanthane, de thorium, d'yttrium et d'erbium vis-à-vis des bacilles pyocyaniques et dysentériques et il remarqua que les animaux injectés avec des émulsions de ces bacilles préalablement atténuées par l'addition de sels de terres rares sont immunisés vis-à-vis des bacilles virulents. Le sérum des animaux ainsi immunisés devient agglutinant pour les bacilles spécifiques et ce pouvoir agglutinant peut aller jusqu'à 1 pour 16000 pour le bacille pyocyanique et jusqu'à 1 pour 8000 pour le bacille de Shiga.

A. Frouin en 1912 démontra l'action in vitro des sels de terres rares sur le bacille tuberculeux. Il rechercha les modifications apportées au développement de ce bacille par les sels cériques : sulfates de cérium, de lanthane, de néodyme, de proséodyme et de samarium. « A la dose de 0 gr. 005 % de milieu nutritif, dit-il, et peut-être à des doses inférieures, ces divers sels favorisent le développement du bacille tuberculeux; à des doses plus élevées cette action favorisante est beaucoup moins marquée; enfin à la dose de 0 gr. 1 % les sulfates de néodyme et de praséodyme ont empêché tout développement du bacille tuberculeux, montrant ainsi une action antiseptique énergique. »

A. Frouin attribua cette action des terres rares à leur pouvoir uniquement antiseptique, car le filtrat du liquide de culture contenait après chaque expérience, en quantités suffisantes, les éléments nécessaires au développement du bacille.

Dans un compte rendu à la Société de biologie en mai 1920, le même auteur donna les résultats de la culture du bacille tuberculeux d'origine humaine sur asparagine-glycérine en présence de divers sucres et des sels cériques. Ces derniers retardent

ou arrêtent complètement le développement du bacille à la dose de 1/40.000 alors que les sucres en diminuent ou en favorisent le développement selon l'âge de la culture. De plus, cette même culture, additionnée de sels cériques à la dose de 1/40.000 réensemencée huit jours après l'expérience sur un milieu identique contenant la même dose de sels, *ne se développe* pas, ce qui prouve qu'il n'y a pas adaptation ni accoutumance du bacille vis-à-vis des terres rares.

Les sels cériques modifient encore la structure du bacille tuberculeux. A. Frouin a constaté que sur le milieu (asparagine, glycérine, glucose) très favorable au développement de ce bacille, les sels de terres rares diminuent, surtout au début de l'expérience, sa teneur en graisses et en cires qui de 35 à 40 % tombent à 12 ou à 16 %. Après huit jours d'étuve sur ce même milieu additionné de sels cériques, les bacilles contiennent 11 % d'extrait alcoolique alors que sans les sels ils présentent une moyenne de 16 %.

A. Frouin appliqua les résultats de ses expériences in vitro au traitement de la tuberculose expérimentale chez les animaux de laboratoire. Ses premiers essais prouvèrent que le cobaye et le lapin tolèrent parfaitement les sels administrés soit par la voie digestive à la dose de 2 à 3 gr. par jour pendant 20 jours, soit par la voie intra-veineuse à la dose de 1 à 2 milligrammes par kilo d'animal et par 24 heures.

Dans un compte rendu à l'Académie de médecine, le 15 juin 1920, il conclut que les animaux traités par les sels de terres rares ont survécu une moyenne de 63 jours aux animaux témoins. A la suite du traitement ces animaux présentent une hyperleucocytose marquée et leur sérum acquiert des propriétés hémolytiques vis-à-vis des globules d'autres espèces animales (mouton, cheval, etc.). A l'autopsie A. Frouin constata autour des foyers tuberculeux une réaction fibreuse intense indiquant le processus de défense contre l'extension des lésions et leur évolution vers la cicatrisation.

CHAPITRE III

Physiologie des sulfates de terres rares Leur emploi en thérapeutique

Dans une étude sur le problème de la chimiothérapie de la tuberculose, en juillet 1915, le Professeur Rénon avait prévu l'emploi des sels de terres rares en thérapeutique. Mais c'est tout récemment que MM. Grenet et Drouin, s'inspirant des expériences de A. Frouin, leur donnèrent une éclatante confirmation en constatant chez l'homme traité par les terres rares les mêmes modifications organiques et humorales que A. Frouin avait remarquées chez les animaux de laboratoire.

Ils employèrent d'abord le néodyme et le praséodyme, puis le didyme, plus facile à obtenir, qui avait été dédoublé en 1885 par Auer von Welsbach en praséodyme et néodyme, et un peu plus tard en samarium et lanthane. Ces métaux furent utilisés sous forme de sulfates parce que c'est sous cette forme qu'ils présentent le maximum de stabilité.

Le professeur Rénon expérimenta le sulfate de didyme en ingestion à la dose de 0 gr. 02 par jour. Mais les malades ainsi traités conservaient une formule sanguine normale, ne présentaient pas de modifications appréciables des lésions ni de l'état général. En instillations rectales les sels étaient mieux absorbés, mais d'une manière encore insuffisante.

Les injections intra-musculaires et sous-cutanées avaient été abandonnées parce que trop douloureuses, puis en 1918 MM. Hudelo, Montlaur et H. Drouin ayant constaté le renforcement de l'activité thérapeutique du sulfate de didyme par l'addition de lipoides phosphorés (ce qui pour Grenet et Drouin serait dû à une modification favorable du rythme de l'imbibition cellulaire) on utilisa une solution de sulfate de didyme à 2 pour 1.000 en milieu lipoidique phosphoré qui injectée dans l'hypoderme ou dans la couche musculaire ne provoque qu'une douleur très modérée et passagère.

Mais le procédé de choix pour Grenet et Drouin est l'injection intra-veineuse de sulfate de didyme à 2 % en solution aqueuse. Il est prudent de ne pas dépasser cette concentration sous peine de provoquer chez le malade quelques phénomènes d'intolérance : céphalée, nausées, vomissements.

Après une seule série de vingt injections intra-veineuses, Grenet et Drouin ont noté d'importantes modifications de l'état général de leurs malades et souvent une amélioration de l'état local : régression des lésions. L'augmentation du nombre des hématies peut dépasser 500.000 pour mm³, mais en général la résistance globulaire, la forme et le volume des hématies demeurent invariables.

La leucocytose totale après vingt injections, peut atteindre 50.000 leucocytes par mm³; cette leucocythémie est durable et persiste souvent plus de 15 jours après la dernière injection. A l'inverse de la plupart des autres substances médicamenteuses, qui en injections intra-veineuses provoquent de la polynucléose, les terres rares présentent ce caractère commun avec les iodures qu'elles abaissent le taux des polynucléaires en élevant celui des mononucléaires. Or les grands mononucléaires macrophages étant des cellules fixes du tissu conjonctif, on peut penser que ce sont eux qui interviennent dans le processus de sclérose intense observé à la suite du traitement par les terres cériques. Le caillot de coagulation est un peu plus rétractile que normalement et l'albumine du sérum sanguin augmente de 0.55 %.

Grenet et Drouin ont encore constaté que sous l'influence des

sulfates des terres rares les bacilles tuberculeux présentent certaines modifications morphologiques. Après une ou plusieurs séries d'injections l'examen des crachats les révèle soit allongés et amincis, soit ramifiés soit granuleux. Leurs affinités tinctoriales sont moins marquées, ils prennent mal de Ziehl. Enfin ces mêmes crachats ne tuberculisent plus le cobaye. Grenet et Drouin en concluent que les sels cériques exercent une action spécifique sur le bacille tuberculeux et que vraisemblablement ils en atténuent la virulence.



CHAPITRE IV

Le sulfates de terres rares dans la tuberculose laryngée Technique ou traitement

Nous avons suivi la méthode préconisée par MM. Grenet et Drouin dans le traitement des tuberculoses chroniques, méthode qui consiste en injections intra-veineuses, quotidiennes de sulfates de terres cériques (néodyme, praséodyme, samarium et lanthane) en solution aqueuse à 2 % à dose variant de 0 gr. 04 à 0 gr. 10 ou en injections sous-cutanées ou intra-musculaires de sulfates à 2 0/00 en solution lipoïdique phosphorée. Les injections intra-veineuses sont absolument indolores, à condition que tout le liquide passe dans la veine; une seule goutte injectée en dehors du vaisseau provoque une douleur violente et laisse une induration. Il est préférable de ne pas faire les injections sous-cutanées ou intra-musculaires dans les membres inférieurs; bien que la douleur provoquée par la piqûre soit en général passagère, la marche peut cependant être très gênée; certains malades accusent des élancements et du dérobement des jambes.

Cette thérapeutique générale est complétée par un traitement local au moyen d'injections intra-laryngées par la voie buccale de sulfates de terres rares en solution huileuse goménolée ou gommeuse, aux doses de 0,04 à 0,10 de sulfate de didyme pour 4 cc d'huile goménolée ou 4 cc. de gomme arabique à 10 %. Sous ces diverses formes les sulfates de terres rares sont très bien tolérés. On emploie pour ces injections la seringue de Mendel dont l'extrémité incurvée permet de pénétrer entre les cordes vocales; il est nécessaire d'opérer sous le con-

trôle du miroir laryngé pour éviter d'injecter le liquide dans l'œsophage.

Cette méthode d'injections intra-trachéales nous paraît être particulièrement indiquée dans la tuberculose laryngée. Elle permet de porter les substances médicamenteuses directement sur les lésions. Le liquide imprègne la muqueuse laryngée, s'écoule par la trachée jusque dans les bronches et vient encore exercer son action sur le parenchyme pulmonaire primitivement tuberculisé en général et parfois plus gravement que le larynx lui-même.

Mais les tuberculeux laryngés ne peuvent bénéficier des injections intra-trachéales qu'à une certaine période de l'évolution de leur maladie. Les observations que nous apportons démontrent qu'il est prudent de les limiter au stade de laryngite tuberculeuse à la première période.

Dans ce cas nous alternons les voies d'introduction du médicament de façon à réaliser en 20 jours une série de 10 injections intra-trachéales et 10 injections intra-veineuses ou sous-cutanées. Puis, nous prescrivons aux malades une période de repos de même durée que le traitement, et une nouvelle série d'injections est reprise.

Les laryngites à formes infiltro-œdémateuse ou ulcéro-œdémateuse ne sont justiciables que du traitement général par injections intra-veineuses ou sous-cutanées. En effet, chez ces derniers malades les injections intra-laryngées sont traumatisantes et semblent même aggraver les lésions. Elles déterminent des quintes de toux violentes avec expectoration abondante et parfois des crises de suffocation qui font redouter l'asphyxie.

Plusieurs de nos malades étaient fébricitants. Nous avons essayé sur eux les sulfates de terres rares à faibles doses en injections espacées (tous les deux jours). Chez quelques-uns, la fièvre a rétrocedé et nous avons pu augmenter progressivement les doses, tandis que nous reprenions les injections quotidiennes. Mais chez la plupart nous avons observé une ascension marquée de la température qui nous a fait abandonner le traitement après quelques piqûres.

OBSE RVATIONS

OBSERVATION I (Personnelle)

Gui... Edmond, 55 ans, ajusteur. Laryngite secondaire. Enroué depuis quelques mois. Tousse et crache abondamment depuis un an. A perdu 30 kilos en 6 mois.

61 septembre 1921 : Laryngite bacillaire avec ulcération des cordes vocales et infiltration des régions aryténoïdienne et interaryténoïdienne.

Signes de ramollissement des deux sommets pulmonaires. Congestion des bases.

Examen des crachats très positif.

Réaction de Bordet-Wassermann : négative.

28 septembre : Le malade étant épyrétique on commence une série d'injections intra-veineuses de sulfates de terres rares (Pélospannine A).

10 octobre : Le malade supporte très bien les injections. ne présente ni fièvre, ni courbatures. Mais il est toujours très faible et n'a pas d'appétit. Cependant il dort mieux et prétend qu'il tousse et crache moins.

15 octobre : Le malade a reçu 15 injections. L'appétit est meilleur, mais les forces ne reviennent pas.

28 octobre : Les lésions pulmonaires et laryngées sont stationnaires. Le malade crache davantage et accuse une dysphagie de plus en plus marquée. La température s'élève le soir à 38°5. On ajourne la 2^e série d'injections.

5 novembre : Après une brusque élévation de température dans la soirée (40°) le malade fait une abondante hémoptysie la nuit suivante.

10 novembre : De nouvelles hémoptysies achèvent d'anéantir le malade qui n'a plus la force de s'alimenter. Décédé le 15 novembre.

OBSERVATION II (Personnelle)

Pal... Jean, 53 ans, chaudronnier. Laryngite secondaire. Tousse et crache depuis plusieurs années. A beaucoup maigri depuis quelques mois.

28 septembre 1921 : Laryngite bacillaire avec infiltration de l'épiglotte des régions ary et interaryténoïdienne et des bandes ventriculaires. Les cordes vocales s'écartent mal.

Respiration très soufflante aux deux sommets pulmonaires.

L'examen des crachats est négatif. Ce même jour on commence une série d'injections intra-veineuses (pélospanine A) avec 0 gr.02 de sulfate de didyme.

29 septembre : L'injection a provoqué de la fièvre qui a persisté toute la nuit et a empêché le malade de dormir.

5 octobre : On a essayé des injections de 1 cc (0.02 de sulfate de didyme) tous les deux jours, mais la fièvre a persisté au-delà de 38°. En outre le malade se plaint de dysphagie douloureuse et de suffocations nocturnes.

On abandonna le traitement par les terres rares.

OBSERVATION III (Personnelle)

Aur... Henri, 27 ans, valet de chambre. Laryngite secondaire.

Réformé pendant la guerre pour tuberculose pulmonaire. Enroué depuis trois ans il se présente à la consultation des maladies de la gorge et du larynx parce qu'il souffre pour avaler.

28 septembre 1921 : Laryngite bacillaire. Infiltration considérable des aryténoïdes et des bandes ventriculaires. L'épiglotte est épaissie, rouge avec bords crénelés.

Signes de ramollissement du sommet pulmonaire gauche. Respiration soufflante des deux côtés.

L'examen des crachats est faiblement positif (3 ou 4 bacilles par champ).

6 octobre : La radioscopie révèle des sommets qui s'éclairent mal à la toux et de nombreux ganglions hilaires. Les poumons présentent quelques pommelures. Le diaphragme est mobile et les sinus costo-diaphragmatiques sont bien dégagés. Cœur normal.

Réaction de Besredka : positive.

Réaction de B. Wassermann : négative.

On a commencé le 28 septembre les injections quotidiennes intra-veineuses de pélospannie qu'on a porté à 4 cc. (0,08 de sulfate de didyme) au bout de quelques jours.

10 octobre : Le malade supporte parfaitement les injections. Pas de fièvre. Pas de modifications de l'état général.

15 octobre : L'expectoration est toujours aussi abondante mais plus fluide. Le malade tousse moins et dort mieux depuis quelques jours. L'appétit revient peu à peu.

29 octobre : La série de 20 injections est terminée depuis le 22 octobre. Le malade est actuellement en période de repos; il ne peut se rassasier à cause de la dysphagie toujours aussi douloureuse, mais son appétit est excellent. Il a augmenté de 1 kil. 200 depuis septembre et il a recouvré un peu de ses forces.

10 novembre : On commence une nouvelle série d'injections intra-veineuses et on essaie les injections intra-trachéales à la dose de 0,04 de sulfate de didyme en solution gommeuse à 10 %.

14 novembre : Le malade souffre davantage de la gorge et présente de la température vespérale. On interrompt les injections intra-trachéales.

20 novembre : La fièvre est tombée. On porte la dose des injections intra-veineuses à 0 gr. 08. Pas de réactions. Les lésions laryngées ne sont pas améliorées : épiglotte très infiltrée. Région aryénoïdienne ulcérée et infiltrée. Cordes vocales ulcérées.

28 novembre : La fièvre monte brusquement à 39°5. La dysphagie augmente et empêche toute alimentation solide ou semi-liquide. L'expectoration est presque continue. Le malade se sent très affai-

bli. Il éprouve une sensation de constriction de chaque côté du larynx, ce qui provoque des accès de toux très pénibles qui le fatiguent beaucoup (1).

29 novembre : On cesse les piqûres et on fait quelques insufflations de poudre anesthésique pour diminuer la dysphagie.

L'état général est très mauvais.

OBSERVATION IV (Personnelle)

Lac... Lucienne, 15 ans $\frac{1}{2}$, sans profession. Laryngite primaire.

A eu une pleurésie il y a deux ans. Tousse toujours depuis cette époque. A beaucoup maigri depuis quelques mois. Se plaint d'être enrouée depuis huit jours.

14 septembre 1921 : Laryngite bacillaire à la première période. Décoloration du voile du palais. Coup de pinceau aryénoïdien. Cordes vocales rosées.

Mauvais état général.

Signes de ramollissement au sommet pulmonaire gauche; quelques frottements au niveau de la fosse sous-épineuse gauche.

Examen des crachats : très positif (20 bacilles par champ).

28 septembre : Réaction de Besredka : positive.

Réaction de B. Wassermann : négative.

On commence les injections intra-veineuses de sulfates de terres rares (pélospannie A.) à la dose de 0 gr. 02.

4 octobre : Après les premières injections la malade a été courbaturée et a présenté une forte température vespérale. Le sommeil est agité. Pas d'appétit. On ne fait les piqûres que tous les deux jours et on ne dépasse pas, chaque fois, la dose de 0 gr. 02 de sulfate de terres rares.

10 octobre : La fièvre a disparu. On augmente peu à peu la dose des injections et on arrive à 0 gr. 08. On alterne les injections intra-veineuses avec les injections intra-laryngées (0 gr. 08 de didyme en solution goménolée au 1/10).

20 octobre : La malade est très anémiée. 3.200.000 globules rou-

(1) L'examen radioscopique des poumons révèle des poumons très pommelés et des sommets absolument obscurs.

ges par mm³ et très nombreuses hématies granulo réticulées. Leucocytose marquée : 16.800 globules blancs. Mononucléose marquée 30 % dont :

Lymphocytes : 16 %.

Grands mononucléaires : 14 %

25 octobre : La série d'injections est terminée depuis le 20. L'état général est bien meilleur. La malade est encore très anémiée, mais elle se sent plus forte, elle est plus gaie. Son appétit est revenu et son poids a légèrement augmenté. Depuis le mois de septembre (500 grammes).

20 novembre : On a recommencé une nouvelle série en injections sous-cutanées (pélospannine A) le 10 novembre. Les premières piqûres faites dans la cuisse sont un peu douloureuses et gênent la marche; pratiquées dans le bras, elles n'offrent plus cet inconvénient. Pas de température. On alterne avec les injections intralaryngées.

25 novembre : Encore un léger coup de pinceau arythénoïdien. Grande amélioration de l'état général. L'anémie est moins marquée : 3.800.000 globules rouges, à peine quelques hématies granulo-réticulées. Nombreux bacilles tuberculeux encore présents dans les crachats.

3 décembre : Le poids de la malade a augmenté de 1 kil. 200. Les lésions pulmonaires semblent stationnaires; cependant la malade dit qu'elle tousse et qu'elle crache moins.

Les piqûres sont terminées depuis le 1^{er} décembre. La malade se sent beaucoup plus forte et demande une troisième série d'injections.

OBSERVATION V (Personnelle)

Bon... René, 27 ans, charpentier. Laryngite tertiaire.

A beaucoup maigri depuis un mois. Tousse et crache depuis son retour de la guerre. Vient consulter parce qu'il est toujours très gêné pour avaler.

7 octobre 1921 : Laryngite bacillaire à la troisième période. Infiltration avec aspect miliaire de l'épiglotte droite. Replis arvépiglottiques ulcérés.

Tuberculose pulmonaire. Gros râles sous-crépitaux au sommet

gauche et quelques craquements au sommet droit. Respiration très soufflante des deux côtés.

Crachats positifs. Réaction de B. Wassermann : négative.

On commence le traitement par injections sous-cutanées de terres rares (pélospaïne C).

1^{er} octobre : Le malade est un peu fébricitant (38°). On ne lui fait les piqûres que tous les deux jours à la dose de 0,002 de terres rares au lieu de 0,004.

20 octobre : Quelques accès de fièvre intermittents (paludisme il y a six ans), mais en général la T° vespérale ne dépasse pas 37°8.

Bon appétit mais la déglutition des aliments solides est très pénible. La nuit le malade est réveillé par des douleurs qui s'irradient vers les oreilles. Abondantes sueurs nocturnes qui affaiblissent le malade.

24 octobre : Une injection intra-laryngée pratiquée le 23 provoque de la fièvre (38°6) et augmente la dysphagie; l'irritation de la gorge se traduit par de violents accès de toux qui ne persistent pas.

29 octobre : Le malade se sent plus fatigué; il tousse et crache davantage. Envoyé au sanatorium de Pessac.

OBSERVATION VI (Personnelle)

Haz... Louis, 32 ans, forgeron. Laryngite secondaire. Enroué depuis plusieurs années, souffre un peu à la déglutition. A maigri de 10 kilos depuis deux mois. Soigné depuis deux ans pour tuberculose pulmonaire.

1^{er} octobre 1911 : Laryngite tuberculeuse forme infiltro-œdémateuse. Epiglotte en museau de tanche. Région aryénoïdienne et replis ary-épiglottiques très infiltrés.

Examen des crachats : positif.

Réaction de B Wassermann : négative.

8 octobre : On commence les injections intra-veineuses de géodyl à la dose de 0,01 de sulfate de didyme.

14 octobre : On ne fait les piqûres que tous les deux jours à la dose de 0 gr. 2 La T° vespérale dépasse 38°. Pas d'appétit. Dysphagie. Tousse et crache beaucoup surtout la nuit. On essaie les injections intra-laryngées: didyme, 0,10, gomme arab. au 1/10, 4 cc.

20 octobre : Après la dernière injection intra-laryngée le malade souffre davantage de sa gorge et il a de fréquents accès de toux. On cesse les injections intra-laryngées.

26 octobre : Lésions laryngées stationnaires. Le malade ne peut avaler les liquides que par petites gorgées et ne peut dormir; sensation de corps étranger de chaque côté de la gorge.

28 octobre : Examen radioscopique : Les poumons se colorent très mal surtout le poumon droit très marbré dans toute son étendue. Nombreux ganglions trachéo-bronchiques et médiastinaux. Caverne au sommet gauche. Sommets absolument obscurs.

Ampliation diaphragmatique très diminuée. Sinus costo-diaphragmatiques obscurs. Adhérences pleurales.

30 octobre : Le malade est un peu affaibli. On arrête les piqûres. Obligé de s'aliter parce que la T° augmente et qu'il se sent plus fatigué.

Formule leucocytaire :

Numération globulaire : { Globules rouges : 4.200.000.
Globules blancs : 9900 par mm³.

Polynucléaires : 76 %.

Mononucléaires : 12 %.

Multilobés : 12 %.

OBSERVATION VII (Personnelle).

Rib... Pierre, 52 ans, boulanger. Laryngite tertiaire.

Tousse depuis 4 mois. Presque aphone, gêné pour avaler. A beaucoup maigri. Mauvais état général.

8 octobre 1921 : Laryngite tuberculeuse à forme ulcéro-œdémateuse. Infiltration des aryténoïdes et des replis ary-épiglottiques. Ulcération des cordes vocales. Décoloration du voile du palais.

Tuberculose pulmonaire : crachats positifs. Le malade est très faible et n'a pas d'appétit.

On commence les injections intra-veineuses de téodyl à faible dose : 0 gr. 02.

15 octobre : Le malade crache beaucoup surtout la nuit. Pas de fièvre. On porte la dose de sulfates de terres rares à 0g. 08. Réaction de B. Wassermann : négative.

25 octobre : Le malade dort mieux, dit moins souffrir pour avaler, mais il reste très enroué, n'a pas d'appétit et ses forces diminuent. Tousse et crache aussi abondamment.

28 octobre : On a cessé les piqûres depuis le 25. Le malade est de plus en plus faible et ne veut plus s'alimenter. Décédé le 4 novembre.

OBSERVATION VIII (Personnelle)

Noi... Clémentine, 27 ans, cuisinière. Laryngite secondaire.

Se plaint d'être enrouée depuis 1 mois. A eu une pleurésie l'année dernière. Depuis cette maladie a toujours maigri. Hospitalisée pour tuberculose pulmonaire.

12 octobre : Laryngite tuberculeuse forme infiltro-œdémateuse. Décoloration du voile du palais et de l'arrière-gorge. Cordes vocales rouges infiltrées ainsi que la bande ventriculaire gauche qui recouvre presque complètement la corde vocale gauche. Tuméfaction polypoïde de l'angle rentrant.

La malade est fébricitante; on essaie cependant des injections sous-cutanées de pélosanine C à très faible dose.

Signes de ramollissement du sommet gauche.

L'analyse des crachats est très positive.

Réaction de B. Wassermann : négative.

13 octobre : Après la première piqûre réaction violente : courbature, céphalée, fièvre qui dépasse 39° le soir.

15 octobre : La fièvre a un peu diminué. Mais la malade est très fatiguée et n'a pas d'appétit.

16 octobre : Ce matin, recrudescence de la fièvre. Céphalée persistante. Courbatures. La malade se plaint beaucoup de la gorge elle tousse et crache davantage. Ne s'alimente presque pas parce qu'elle rejette la plus grande partie de ce qu'elle absorbe.

20 octobre : La fièvre persiste aux environs de 39°. On cesse les piqûres que l'on faisait tous les deux jours à la dose de 0 gr. 002 de terres rares en solution lipoïdique.

25 octobre : Les courbatures et la céphalée ont disparu, mais la malade est de plus en plus épuisée par ses vomissements que ne calment ni l'eau chloroformée ni les opiacés.

Hier et avant-hier la T° a atteint 40° le soir.

28 octobre : Les lésions pulmonaires semblent aggravées; les deux sommets sont en voie de ramollissement. La malade est très dyspnéique. Ses crachats sont purulents et plus abondants.

L'estomac ne tolère plus que quelques rares aliments liquides.

OBSERVATION IX (Personnelle)

Chav... Henri, 42 ans, employé de mairie. Laryngite tertiaire.

Le malade souffre de la gorge depuis janvier 1920. Les pulvérisations et les cautérisations n'ont pas apporté d'amélioration.

15 octobre 1921 : Laryngite tuberculeuse forme ulcéro-cédémateuse. Gros œdème du repli ary-épiglottique droit et de la région aryénoïdienne. Cordes vocales ulcérées.

Le malade se plaint de souffrir à la déglutition. Fièvre vespérale légère. On commence ce même jour une série d'injections sous-cutanées de pélosanine C.

20 octobre : Le malade supporte très bien les piqûres. Pas de réaction fébrile. L'appétit est excellent. Gêne à la déglutition toujours très marquée.

Examen des crachats : positif (15 bacilles par champ).

Réaction de B. Wassermann : négative.

26 octobre : Radioscopie des poumons : Sommets très opaques surtout le sommet gauche. Nombreuses cavernes à droite et à gauche. La partie moyenne des poumons est très marbrée. Les bases paraissent saines, les sinus costo-diaphragmatiques sont libres et l'ampliation diaphragmatique est normale. L'aorte semble très augmentée de volume dans sa portion ascendante.

28 octobre : Très essoufflé, est obligé de s'arrêter fréquemment de marcher pour reprendre haleine. La fièvre dépasse 38°. La toux et l'expectoration augmentent.

Numération globulaire :

Globules rouges : 3.440.000.

Globules blancs : 16.400.

Polynucléose exagérée : 82 %, tandis que la mononucléose est de 12 %.

30 octobre : On arrête les piqûres. Le malade, très fatigué, est obligé de s'aliter.

10 novembre : De plus en plus dyspnéique, on lui fait respirer de l'oxygène. L'état général s'aggrave : fièvre au-delà de 38°, le soir, diarrhée, intolérance de l'estomac qui se traduit par des nausées et des vomissements. Délire nocturne. Décédé le 15 novembre.

OBSERVATION X (Personnelle)

Sem... Henri, 25 ans, teinturier. Laryngite primaire.

A beaucoup maigri depuis quelques mois. Tousse surtout le matin. Vient consulter parce qu'il est enroué depuis plusieurs jours.

15 octobre 1921 : Laryngite tuberculeuse à la première période. Décoloration du voile du palais, coup de pinceau aryténoïdien. Région postérieure et aryténoïdienne légèrement tuméfiées. Dysphagie légère.

Réaction de Besredka positive. Pas de bacille de Koch dans les crachats. Le malade n'a pas de T°. On commence une série d'injections intra-veineuses (géodyl) qu'on alterne avec des injections intra-laryngées ;

Sulfate de didyme : 0,10.

Huile goménolée ou gomme arabique au 1/10 : 4 cc.

25 octobre : Le malade supporté très bien les injections intra-laryngées et intra-veineuses de 0 gr. 10 de terres rares.

28 octobre : Le malade est un peu fatigué. A quelques courbatures, des tendances aux nausées, mais pas de fièvre. Les injections intra-laryngées semblent diminuer la dysphagie et l'irritation laryngée.

Le malade tousse et crache beaucoup moins.

29 octobre : Examen radioscopique des poumons : les sommets sont un peu obscurs. Le reste des poumons se colore uniformément. Sinus costo-diaphragmatiques bien clairs. Diaphragme un peu voussuré à droite (adhérences probables). Cœur légèrement dévié à droite.

Anémie assez marquée : 3.800.000 globules rouges.

Leucocytose : 12.800 globules blancs.

Polynucléaires : 58 %.

Mononucléaires : 30 % dont $\left\{ \begin{array}{l} \text{Lymphocytes : 12 \%} \\ \text{Grands mononucléaires : 18 \%} \end{array} \right.$

Transition : 12 %.

10 novembre : La première série d'injections est terminée depuis le 1er novembre. Le malade a augmenté de 3 kilos depuis le 10 octobre. Le larynx est à peu près normal. Il n'existe plus de rougeur aryténoïdienne.

Pas d'infiltration. Cordes vocales un peu rosées. Le malade parle bien. Aucun enrouement. Se sent beaucoup mieux.

25 novembre : On a repris les injections intra-veineuses et intra-laryngées le 15 novembre. Les unes et les autres comportent 0 gr. 10 de sulfate de terres rares. Le malade se plaint d'être un peu fatigué depuis quelques jours.

28 novembre : On continue néanmoins le traitement par voies d'introduction alternées. Le malade est toujours un peu courbaturé et transpire légèrement le matin.

4 décembre : La série est terminée depuis le 2 décembre. Les forces du malade ont augmenté et il ne transpire plus. Il a encore repris 1 kilo depuis le 10 novembre. La numération globulaire révèle 4.200.000 globules rouges. La mononucléose atteint 28 %.

La toux et l'expectoration ont beaucoup diminué.

Radioscopie : Sommets toujours un peu obscurs. Ganglions bilatéraux.

OBSERVATION XI (Personnelle)

Val... Antonès, serrurier, Laryngite secondaire.

Le malade vient consulter à l'hôpital parce qu'il souffre de la gorge depuis 40 jours, uniquement pour manger et pour boire.

14 novembre 1921 : Rien à l'arrière-gorge. Région aryténoïdienne un peu infiltrée. Cordes vocales un peu épaissies, rosées.

On commence une série d'injections intra-veineuses de géodyl et d'injections intra-laryngées avec 0 gr. 04 de sulfates de terres rares.

16 novembre : Les injections intra-veineuses et intra-laryngées

sont bien tolérées. Le malade n'a pas eu de réactions. On porte les doses de terres rares à 0 gr. 10.

18 novembre : Réaction de Besredka positive. Pas de bacilles de Koch dans les crachats. Réaction de B. Wassermann : négative.

Examen radioscopique des poumons et du cœur : Sommet gauche ne s'éclairant pas à la toux. Sommet droit un peu sombre. Les deux poumons présentent quelques marbrures. Ganglions volumineux. Aorte descendante légèrement dilatée. Le cœur est petit.

20 novembre : La dysphagie est un peu douloureuse, mais l'état général est bon. L'appétit est excellent.

23 novembre : Le malade affirme que les injections intra-larynx, les crachats sont moins abondants et ne le réveillent plus la nuit. Les gées diminuent la dysphagie. Les forces sont accrues. Dort mieux, aussi fréquemment qu'autrefois.

4 décembre : Les injections sont terminées depuis le 30 novembre. L'amélioration continue. Le malade a augmenté de 2 kil. 300 depuis le 1er novembre. L'état général est très bon. Tousse et crache moins, mais est toujours gêné pour avaler.

L'état de son larynx est stationnaire. A pu reprendre son métier depuis le 1er décembre. Avait dû l'abandonner le 10 novembre parce qu'il se sentait trop fatigué.

OBSERVATION XII (Personnelle)

Car... Antonio, 30 ans, maçon. Laryngite tertiaire.

Le malade est enroué depuis un mois, mais il tousse et crache depuis plusieurs mois. A perdu plusieurs kilos en 15 jours. Se plaint de douleurs à la déglutition.

12 novembre 1921 : Laryngite tuberculeuse à forme ulcéro-œdémateuse. Région aryénoïdienne très infiltrée, ulcérée du côté droit. Bandes ventriculaires tuméfiées, Cordes vocales rouges, écaillées. Epiglote en chapeau de gendarme rouge et légèrement infiltrée.

On commence les injections intra-veineuses (géodyl) et on essaie les injections intra-laryngées.

16 novembre : Les injections intra-laryngées provoquent des accès de toux très violents qui déterminent des vomissements. Les

réflexes sont si accusés que les injections ne peuvent être pratiquées correctement. Aussitôt après l'injection le malade est pris de suffocations qui persistent quelques minutes.

On cesse les injections intra-laryngées.

25 novembre : Réaction de Besredka positive.

Réaction de B. Wassermann négative.

Nombreux bacilles de Koch dans les crachats.

Les injections intra-veineuses sont très bien tolérées. Le malade n'a pas de température.

Examen radioscopique des poumons : Opacité des deux sommets qui ne s'éclairent pas à la toux. Nombreuses pommelures sur toute l'étendue des deux poumons. Ampliation diaphragmatique et thoracique diminuée. Sinus costo-diaphragmatiques obscurs.

Le malade ne peut satisfaire son appétit parce qu'il est gêné pour avaler. Se sent plus fort. Toujours très enroué.

3 décembre : Les injections intra-veineuses sont terminées depuis le 1er décembre. Le malade se sent mieux, dort bien la nuit, mais souffre toujours de la gorge. Est aussi enroué.

L'état du larynx est sans changement. A augmenté de 1 kil. 300 depuis le 10 novembre.

OBSERVATION XIII (Personnelle)

N... Baptiste, 62 ans, cultivateur. Laryngite tertiaire.

Le malade est enroué, presque aphone depuis 25 jours, mais très peu gêné pour avaler. Amaigrissement. Tousse et crache. Etat général précaire.

8 octobre : Infiltration de la région postérieure et des replis ary-épiglottiques. Cordes vocales ulcérées, granuleuses, tuméfiées ainsi que la bande ventriculaire gauche.

On commence ce jour les injections intra-veineuses de géodyl. Quelques bacilles de Koch dans les crachats.

15 octobre : Le malade supporte très bien les piqûres. Pas de réaction fébrile.

29 octobre : On a fait une série de 20 injections. Le malade dit avoir plus de force et plus d'appétit.

Examen du larynx : Ulcération de la bande ventriculaire gauche et de la corde vocale correspondante. A la face supérieure les cordes vocales sont ulcérées. Infiltration très marquée de la bande ventriculaire droite.

25 novembre : On a recommencé une nouvelle série le 20 novembre. L'état général du malade est toujours satisfaisant. Mais la déglutition est plus douloureuse.

L'expectoration est moins abondante et la toux est moins fréquente. Lésions laryngées sans changement.

4 décembre : Le malade n'est pas revenu nous voir.

OBSERVATION XIV (Personnelle)

An... Hélène, 30 ans, couturière. Laryngite secondaire.

A eu une pleurésie à 15 ans. Depuis cette maladie tousse toujours un peu. A beaucoup maigri depuis quelques mois. Enrouée depuis 3 ans.

10 novembre 1921 : Cordes vocales éraillées, rouges, cylindriques. Région inter-aryténoïdienne légèrement tomenteuse.

16 novembre : Réaction de Besredka positive.

Examen des crachats positif.

Réaction de Bordet-Wassermann négative.

Examen radioscopique des poumons : Adénopathie hilare bi-latérale très marquée. Obscurité médiastinale. Hypertrophie légère du cœur droit.

On commence une série d'injections intra-veineuses et d'injections intra-laryngées.

20 novembre : Ces injections sont très bien supportées.

22 novembre : Quelques minutes après la dernière piqure une éruption papuleuse, très prurigineuse, s'est développée sur le thorax et sur les membres inférieurs. Cette éruption a persisté une demi-heure. Dans la soirée la malade a eu de la fièvre et a été courbaturée.

25 novembre : Pas de nouvelles éruptions. Les courbatures et la

fièvre ont disparu. La malade se sent très bien. L'appétit est excellent. Les nuits sont meilleures, moins agitées.

28 novembre : La malade a pris froid. Elle tousse beaucoup, la gorge est irritée.

Examen du larynx : Arythénoïdes un peu rouges au sommet. Cordes vocales tuméfiées, rouges.

3 décembre : L'irritation de la gorge est moins marquée. La malade tousse moins. Elle dort mieux.

6 décembre : La série d'injections intra-trachéales et intra-veineuses est terminée. Les forces ont augmenté. L'état général est très amélioré. La malade a repris 1 kil. 200 depuis le mois dernier. L'enrouement persiste.

Les lésions laryngées n'ont pas rétrogradé.

OBSERVATION XV

D... Raymond, 38 ans, résinier. Laryngite tertiaire.

Le malade est enrôué depuis cinq ans. Tousse et crache depuis deux ans. A beaucoup maigri.

3 septembre 1921 : Examen du larynx. Infiltration des replis ary-épiglottiques et des bandes ventriculaires. Ulcération de la corde vocale gauche.

On lui prescrit des pulvérisations. Attouchements à la glycérine phéniquée, au 1/10.

12 octobre : Le malade se plaint de l'impossibilité d'avaler les solides à cause des douleurs qu'il éprouve à la déglutition.

Epiglotte très infiltrée, rouge, ainsi que la région aryénoïdienne et les bandes ventriculaires. Les cordes vocales sont rouges et ulcérées.

On remplace les attouchements et les insufflations par les injections sous-cutanées de pélostanine C à la dose de 0 gr. 04 de terres rares.

25 octobre : Pas de modifications ni de l'état général (le malade n'a pas d'appétit, sent ses forces plutôt diminuer), ni de l'état local. Dysphagie douloureuse. Sueurs nocturnes abondantes. Pas de bacille de Koch dans les crachats.

5 novembre : La série de piqûres est terminée.

Infiltration toujours très marquée de l'épiglotte, de la région ary-ténoïdienne et des bandes ventriculaires. Epiglotte en museau de tanche.

15 novembre : Le malade a maigri de 2 kilos depuis le mois d'octobre. Ne se sent pas mieux. La nuit a des élancements du côté de l'oreille.

6 décembre : On a effectué une seconde série de piqûres qui a été terminée le 4 décembre. Dysphagie très marquée. Peu d'appétit. Tousse et crache toujours beaucoup. Pas d'amélioration notable.

OBSERVATION XVI (Personnelle)

Moun... Jean, 42 ans, tailleur. Laryngite secondaire.

Géné pour avaler. A éprouvé les mêmes symptômes de gêne à la déglutition, il y a cinq mois. L'affection actuelle remonte à quinze jours. Tousse et crache surtout le matin. A beaucoup maigri.

16 novembre : Examen du larynx : Sur le bord libre de l'épiglotte, légèrement à droite, ulcération superficielle à fond grisâtre, à bords mal définis reposant sur une épiglotte granuleuse infiltrée surtout au niveau de sa face linguale côté droit, à tel point que l'espace pré-épiglottique se trouve en partie effacé de ce côté.

Pas de bacilles dans les crachats.

Besredka positif. B. Wassermann négatif.

On commence les injections intra-veineuses (géodyl) et intra-laryngées à la dose de 0 gr. 04 de terres rares.

19 novembre : Pas de réaction après les injections.

Examen radioscopique des poumons : Adénopathie hilare très marquée. Les deux sommets s'éclairent à la toux et à la respiration. Quelques pommelures à la partie moyenne des deux poumons. Sinus costo-diaphragmatiques normaux. Médiastin sombre.

25 novembre : Le malade se sent plus fort. L'appétit est revenu. Dort très bien. Tousse et crache moins. Demeure toujours gêné pour avaler.

3 décembre : Les injections sont terminées depuis le 2 décembre.

Le malade a toujours une sensation de boule dans la gorge lorsqu'il déglutit les aliments. La nuit il ressent parfois des picotements dans la gorge, qui déterminent quelques petits accès de toux. Sécheresse de la gorge. Parfois douleurs irradiées aux oreilles. Les lésions laryngées n'ont subi aucune modification.

6 décembre : L'état général demeure excellent. Le malade a augmenté de 1 kil. 800 depuis le 1er novembre. Il a recouvré ses forces. Tousse et crache moins. Dit souffrir un peu moins de sa gorge.

9 décembre : L'amélioration persiste. A la radioscopie les lésions pulmonaires sont sans changement.



EXAMEN DES OBSERVATIONS

L'étude détaillée des observations de ces malades examinés jour par jour nous a suggéré des considérations qui peuvent être résumées de la façon suivante :

1° Les lésions laryngées aux périodes secondaires et tertiaires (formes infiltro et ulcéro-œdémateuses ne semblent pas avoir été améliorées par le traitement (Obs. I, II, V, VI, VII, VIII, IX, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI), même après deux séries d'injections de sulfates de terres rares (Obs. III, XIII, XV). En aucun cas les lésions pulmonaires ne paraissent avoir été améliorées : persistance des signes fonctionnels. La radioscopie a démontré qu'elles ont pu s'aggraver (Obs. III).

Cependant il importe de remarquer (Obs. III) que le malade dans la période de repos qui a suivi la première série d'injections a éprouvé une amélioration marquée de son état général : augmentation des forces, retour de l'appétit. Il est permis de penser que s'il avait été placé dans des conditions plus favorables que celles d'un service d'hôpital (sanatorium), il aurait pu trouver dans une cure appropriée un adjuvant efficace à l'action des terres rares.

2° La fièvre pose une contre-indication formelle à l'emploi des terres rares (Obs. II et VIII). Dans ces deux cas nous avons été obligés d'interrompre le traitement; après la cinquième piqûre

(Obs. II). après la quatrième (Obs. VIII), les malades présentaient une recrudescence de température, de courbature et une exagération des symptômes fonctionnels.

3° Les injections intra-laryngées ont produit un résultat fâcheux (Obs. III, V et XII) dans les laryngites à formes infiltro et ulcéro-œdémateuses : La température augmente, la dysphagie devient plus marquée, la salivation s'exagère surtout la nuit et empêche le malade de dormir.

4° Les sels de terres rares ont été incapables de combattre la cachexie et de relever l'état général (Obs. I et VII). Les malades n'ont pas été améliorés par une série de vingt injections et ont succombé à leur état de faiblesse.

5° Dans les formes de laryngite bacillaire au début (Obs. X et IV) l'action des sulfates de terres rares a été manifestement efficace et s'est traduite par un retour des forces, de l'appétit, une augmentation de poids très sensible (3 kilos en un mois, obs. X) et localement par une atténuation marquée des lésions laryngées. Au point de vue pulmonaire les signes fonctionnels, toux et expectoration, ont été moins accusés et ont presque complètement rétrocedé (Obs. X).

Ces malades ont été améliorés par les injections intra-laryngées : la dysphagie a presque disparu et l'irritation est devenue beaucoup moins accusée. Après deux séries d'injections l'examen laryngoscopique a révélé un larynx à peu près normal.

Il semble donc qu'il faille réserver les injections intra-laryngées au traitement de cette seule forme de tuberculose du larynx et la proscrire dans les formes ulcéro et infiltro-œdémateuses. Ces dernières ne seront justiciables que des injections intra-veineuses ou sous-cutanées.

6° Chez nos derniers malades (Obs. XI, XII, XV, XVI), nous n'avons pu effectuer qu'une seule série d'injections. Au point de vue de l'état général, l'amélioration était déjà très notable. On peut espérer après plusieurs séries parvenir à améliorer également les lésions pulmonaires et laryngées. En effet, l'emploi des sels de terres rares dans la tuberculose laryngée est encore trop récent pour qu'on puisse se permettre de

porter un jugement exact sur leur valeur thérapeutique. Il faudrait multiplier les observations, soumettre les malades à un traitement prolongé, puis établir des statistiques qui indiqueraient avec précision jusqu'à quel point les terres rares peuvent agir sur les lésions laryngées et ce qu'on peut attendre de ce nouveau traitement.

7° Nous avons recherché la mononucléose dont nous avons dit le rôle essentiel dans la réaction de défense de l'organisme contre le processus tuberculeux. La formule leucocytaire du sang de deux malades (Obs. IV et X) après une série de vingt injections intra-veineuses et intra-laryngées, a révélé une mononucléose atteignant 30 % et une polynucléose tombée au-dessous de 60 %.

Deux autres malades, très affaiblis, chez lesquels les injections n'ont pu être effectuées régulièrement, ont présenté une forte mononucléose dépassant 75 % (Obs. VI) et 80 % (Obs. IX).

Il semble résulter de l'examen de ces quatre observations que les sels de terres rares n'exercent aucune action sur l'état général et en particulier sur la formule leucocytaire des malades, qui sont en état de moindre résistance (asthéniques fibrécitants) et qui présentent des lésions tuberculeuses très avancées.

De plus l'étude de la formule leucocytaire apporte au clinicien un élément de pronostic très important. En effet, les deux premiers malades (Obs. IV et X) qui présentaient une mononucléose élevée, ont été nettement améliorés par le traitement tandis que les seconds ont conservé la polynucléose des états infectieux et n'ont pas présenté cette mononucléose que nous avons observée chez les précédents. Leurs lésions se sont aggravées et leur état général s'est altéré progressivement.

Nous avons constaté en outre (Obs. IV et X), après une série d'injections, une augmentation de 600.000 globules rouges dans le premier cas et de 400.000 dans le second. Faut-il voir dans cette modification du nombre des hématies une simple coïncidence ou une action réelle des sels de terres rares sur les organes hématopoïétiques ? Cette question serait intéressante à résoudre; nous la signalons à nos successeurs dans l'étude des propriétés thérapeutiques des terres rares.

8° Les injections intra-veineuses de sulfates de terre cérique ont été parfaitement tolérés par tous les malades non fibrillants (1). Mais il importe qu'elles soient rigoureusement intra-veineuses. Les injections sous-cutanées provoquent une douleur assez vive mais très passagère. Elles ne nous ont pas donné des résultats aussi typiques que les injections intra-veineuses. Les malades que nous avons traités par la voie sous-cutanée (Obs. V, VIII, IX, XV), ne semblent avoir été améliorés ni au point de vue de l'état général ni au point de vue de l'état local. Lorsque les lésions laryngées n'ont pas dépassé la période inflammatoire les injections intra-laryngées ne sont nullement douloureuses. Elles présentent seulement l'inconvénient de nécessiter une technique un peu délicate qui consiste à introduire le miroir laryngé dans l'arrière-gorge, sans provoquer de toux réflexe chez le patient.

9° Au cours des injections nous n'avons fait suivre à nos malades aucun traitement concomitant pour que l'action des sels de terres rares ne soit pas modifiée et pour que l'interprétation des résultats n'en soit pas faussée.

Nous nous sommes entourés de tous les éléments de diagnostic (examens de laboratoire, radioscopie) qui ont pu nous permettre d'affirmer que nos malades étaient des tuberculeux avérés.

La réaction de Bordet-Wassermann nous a fourni de précieuses indications. Elle a été faite systématiquement chez tous nos malades. Elle a toujours été négative.

La réaction de Besredka a été positive alors que les crachats ne révélaient pas la présence de bacilles tuberculeux (Obs. X, XI, XVI). Nous avons dû nous appuyer sur elle pour établir notre diagnostic.

(1) Cependant un malade (Obs. X) a été un peu fatigué par le traitement (sueurs nocturnes, courbature). Mais dans la période de repos consécutive l'amélioration a été très sensible, sueurs et courbatures ont disparu.

CONCLUSIONS

En nous basant sur ces considérations et sur les résultats obtenus, nous pensons que la thérapeutique par les sels de terres rare du groupe cérique peut être employée dans certains cas de tuberculose laryngée, mais avec discernement et en se rappelant qu'elle reste contre-indiquée chez les fébricitants.

Dans toutes les formes : primaires (inflammatoires), secondaires (infiltr-o-œdémateuses), tertiaires (ulcéro-œdémateuses), les terres rares sont susceptibles d'améliorer l'état général : appétit, augmentation de poids, réapparition des forces, etc.

Mais alors que dans les laryngites bacillaires au début on constate l'atténuation des symptômes locaux, chez les infiltr-o-œdémateux l'état local ne paraît pas modifié et reste commandé par l'évolution des lésions pulmonaires.

Pour que le traitement modifie efficacement les lésions laryngées aux stades secondaire et tertiaire, il serait peut-être nécessaire qu'il soit continué très longtemps avec plusieurs séries d'injections.

En résumé l'étude de cette nouvelle thérapeutique demande à être encore approfondie. Les résultats que nous apportons ne permettent pas de se former une opinion définitive à cet égard. Cependant il est déjà intéressant de constater que son action sur

l'éta général des malades en fait un adjuvant du traitement classique de la tuberculose laryngée. A ce titre elle mérite d'entrer dans l'arsenal thérapeutique du laryngologiste.

VU, BON A IMPRIMER :

Le Président :

D^r MOURE.

VU :

Le Doyen,

D^r C. SIGALAS.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Bordeaux, le 10 décembre 1921.

Le Recteur de l'Académie de Bordeaux,

R. THAMIN.

BIBLIOGRAPHIE

- COSSA-LUX. — La diffusion du cérium, du lanthane et du didyme. C. R. Ac. Sc., t. 87, p. 377, 1878.
- CALMETTE, MASSOL et BRETON. — Milieux de culture pour le bacille tuberculeux. C. R. Soc. biol., t. 67, p. 580, 1909.
- FOUARD. — Sur une réaction de type oxydasique, présentée par les composés halogènes de terres rares. C. R. Ac. Sc., t. 142, p. 1163, 1906.
- MJNES. — The action of bayllium, lanthanum, yttrium and cerium on frog heart. *Journ. of physiol.*, t. 40, p. 829, 1910.
- FROUIN (Albert et M^{lle} S. LEDEBT. — Action du vanadate de soude, des terres rares, sur le développement du bacille pyocyanique et la production des pigments. C. R. Soc. de biol., t. 72, p. 981, 1912.
- FROUIN (Albert). — Action des sels de vanadium et des terres rares sur le bacille tuberculeux. C. R. Soc. biol., t. 72, p. 1034, 1912.
- Action des sels de terres rares sur le développement du bacille tuberculeux et dans l'*aspergillus niger*. Soc. de biol., t. 73, p. 640, 1912.
- Action du sulfate de lanthane sur le développement du *B. subtilis*. C. R. Soc. de biol., t. 74, p. 196, 1913.
- Traitement des ulcères variqueux, des métrites chroniques, des chancres mous par les sels de terres cériques. *Bull. Ac. méd.*, t. 83, p. 337, 1920.

- FROUIN (A.) et MERCIER (V.). — Action antioagulante des sels de terres rares sur le sang in vitro. C. R. Soc. biol., t. 74, p. 317, 1913.
- Action des terres rares sur la coagulation du lait par la présure. C. R. Soc. biol., t. 74, p. 990, 1913.
- FROUIN (A.) et ROUDSKI (D.). — Action bactéricide et anti-toxique des sels de lanthane et de thorium. Action thérapeutique de ces sels dans le chlorose expérimental. C. R. Ac. Sc. t. 149, p. 410, 1914.
- FROUIN (A.) et MOUSSALI (A.). — Action des terres rares sur les bacilles dysentériques. C. R. Soc. biol., t. 82, p. 973, 1909.
- FROUIN (A.) et M^{re} S. LEDEBT. — Production d'hémolysine chez le lapin par injections de sulfate de terres du groupe cérique. C. R. Soc. biol., t. 83, p. 116, 1920.
- GIRARD (P.) et AUDUBERT (R.). — Les charges électriques des microbes et leur tension superficielle. C. R. Ac. Sc., t. 167, p. 331, 1918.
- MOUSSALI (A.). — Action de quelques terres rares sur le bacille pyocyanique et les bacilles de la dysenterie. Thèse doctor. pharmacie, Nancy 1917.
- SIMONINI. — Centralblatt für bakt 1914-1914, t. 2XXIV, p. 343; t. LXXV, p. 399.
- SKLODOVSKA. CURIE. — Rayons émis par les composés de l'uranium et du thorium. C. R. Ac. Sc., p. 1026-1101, 1898.
- JOB. — Glucose et sérium. Sur un nouveau mécanisme d'oxydation provoquée. C. R. Ac. Sc., t. CXXXIV, p. 1052, 1902.
- MASON et WILSON. — Procédé S. Chimie, t. XXI, p. 296, 1905.
- FENESTRE et GÉRARD (P.). — De l'action thérapeutique du sulfate de thorium dans les affections intestinales. *Paris médical*, p. 938(1917.
- GRENET (H.) et DROUIN (H.). — Action de quelques terres rares sur la réaction de Bordet-Wassermann. C. R. Soc. biol., t. 83, p. 143, 1920.
- Traitement des infections tuberculeuses chroniques par les sulfates de terres cériques. *Bull. Ac. méd.*, t. 83, p. 226, 9 mars 1920.

- Technique, indications et résultats du traitement des tuberculoses chroniques par les sulfates de terres cériques. *Presse médicale*, 23 février 1921.
- Les sels cériques dans le traitement des tuberculoses chroniques. *Paris médical*, 26 mars 1921.
- GUERQUIN (M^{lle} Suzanne). — Traitement de la tuberculose de la peau par les injections intra-veineuses de sulfates de terres rares. Thèse doct. méd., Paris 1920.
- BLÉTON (Gaston). — Traitement des adénites tuberculeuses par les injections intra-veineuses de sulfates de terres rares. Thèse doct. méd., Paris 1920.
- RINON (L.). — Problème de la chimiothérapie de la tuberculose. Soc. de thérapeut., juillet 1915.
- Comment résoudre le problème de la chimiothérapie de la tuberculose. *Monde médical*, juillet 1919.
- Soc. de méd. et hôp., 26 novembre 1920.
- GRENET (H.), BLACH et DROUIN. — Soc. de méd. et hôp., 19 mars 1920.
- GRENET, DROUIN et LEVENT. — Résultats des divers traitements des tuberculoses chroniques par les sulfates de terres rares. *Monde médical*, 1er novembre 1921.
- PORTMANN (G.) et DURAND (R.). — Le traitement de la tuberculose laryngée par les sulfates de terres cériques. Communication Soc. méd. de Bordeaux, 2 décembre 1921.



Imprimerie
SAMIE FILS FRÈRES

48, Rue du Pas-St-Georges

BORDEAUX

